

[17] Vázquez CMP, Costa JO, Bomfim LGS, et al. Oxidized low-density lipoprotein(Ox-LDL) and triggering receptor-expressed myeloid cell (TREM-1) levels are associated with cardiometabolic risk in non-obese, clinically healthy, and young adults[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019;7306867.

[18] Ribas-Maynou J, Yeste M. Oxidative stress in male infertility: causes, effects in assisted reproductive techniques, and protective support of antioxidants[J]. *Biology(Basel)*, 2020,9(4):77.

[19] Zeng Z, Ren X, Yin T, et al. Multiplexed detection and the establishment of a novel high-throughput method for human germ cell quality screening based on aggregation-induced emission[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(11):6907-6923.

[20] 刘宇,刘凯峰. 精子线粒体功能障碍在弱精子症中的研究进展[J]. *生殖医学杂志*,2021,30(3):415-418.

[21] Nozawa K, Zhang Q, Miyata H, et al. Knockout of serine-rich single-pass membrane protein 1(Ssmem1) causes globozoospermia and sterility in male mice? [J]. *Biol Reprod*, 2020,103(2):244-253.

[22] 李文杰,潘伟光,刘建,等. 活性氧与不育者精子DNA损伤相关性研究[J]. *现代中西医结合杂志*,2014,23(11):1160-1161,1164.

[23] Hamilton TRDS, Siqueira AFP, de Castro LS, et al. Effect of heat stress on sperm DNA: protamine assessment in ram spermatozoa and testicle[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018,2018;5413056.

[24] Vertika S, Singh KK, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility—an update[J]. *Mitochondrion*, 2020,54:26-40.

[25] Chai RR, Chen GW, Shi HJ, et al. Prohibitin involvement in the generation of mitochondrial superoxide at complex I in human sperm [J]. *J Cell Mol Med*, 2017,21(1):121-129.

[26] Alotaibi MF, Al-Joufi F, Abou Seif HS, et al. Umbelliferone inhibits spermatogenic defects and testicular injury in lead-intoxicated rats by suppressing oxidative stress and inflammation, and improving Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14:4003-4019.

[27] Wang R, Xue X, Wang Y, et al. BMI1 deficiency results in female infertility by activating p16/p19 signaling and increasing oxidative stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2019,15(4):870-881.

[28] Ozkosem B, Feinstein SI, Fisher AB, et al. Absence of peroxiredoxin 6 amplifies the effect of oxidant stress on mobility and SCSA/CMA3 defined chromatin quality and impairs fertilizing ability of mouse spermatozoa[J]. *Biol Reprod*, 2016,94(3):68.

[29] Moazamian R, Polhemus A, Connaughton H, et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2015,21(6):502-515.

[30] Hamilton TR, de Castro LS, Delgado Jde C, et al. Induced lipid peroxidation in ram sperm; semen profile, DNA fragmentation and antioxidant status[J]. *Reproduction*, 2016,151(4):379-390.

[收稿日期 2021-11-23][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

张喜艳,阎一鑫,秦红平,等. 活性氧影响精子超微结构的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(4):365-368.

新进展综述

鼠李糖乳杆菌 GG 在心血管疾病中的研究进展

韦金涛, 李泽桦(综述), 区彩文(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81871504)

作者单位: 510000 广州,南方医科大学附属珠江医院

作者简介: 韦金涛,在读博士研究生,研究方向:肠道菌群与血管钙化的研究。E-mail:wjt2766798148@163.com

通信作者: 区彩文,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:心脏补片与心肌再生的研究。E-mail:oucaiwen@smu.edu.com

[摘要] 心血管疾病负担持续加重是目前全球面临的重大健康问题。靶向肠道菌群是降低心血管疾病发病率和病死率的潜在有效策略。近年来,益生菌疗法的兴起为心血管疾病的预防和治疗提供了新思路。鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)通过抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群和保护肠屏障等多种机制在心血管疾病的预防和治疗中展现出巨大的潜力。该文对近年来 LGG 在心血管疾病中的研究进展作一综述。

[关键词] 鼠李糖乳杆菌 GG; 心血管疾病; 预防; 治疗

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0368-08

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.20

Research progress of *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin in cardiovascular diseases WEI Jin-tao, LI Ze-hua, OU Cai-wen. Zhujiang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510000, China

[Abstract] The increasing burden of cardiovascular diseases is a major health problem facing the world at present. Targeting gut microbiota is a potentially effective strategy to reduce the incidence and mortality of cardiovascular diseases. In recent years, the rise of probiotic therapy has provided new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (LGG) shows great potential in the prevention and treatment of cardiovascular diseases through various mechanisms, such as anti-inflammation, anti-oxidative stress, regulation of gut microbiota, and protection of intestinal barrier. This paper reviews the research progress of LGG in cardiovascular diseases in recent years.

[Key words] *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (LGG); Cardiovascular diseases (CVD); Prevention; Treatment

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 包括冠心病、高血压和心力衰竭等,是全球非传染性疾病死亡的首要原因^[1]。CVD 发病率和病死率均居我国前列,且随着吸烟、不健康饮食等危险因素的增多,CVD 患者的人数还在持续增加且发病年龄趋向年轻化^[2]。近年来,研究表明肠道菌群失调及其代谢产物水平的变化是促进包括 CVD 在内的多个系统疾病发生发展的重要因素。从肠道菌群角度寻找 CVD 治疗的策略是目前的研究热点。益生菌是一类能够为机体带来多种益处的活体微生物,具有抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群和保护肠道屏障等多重功能。随着心-肠轴、脑-肠轴、肺-肠轴等概念的提出,益生菌被广泛应用于心血管系统、神经系统和呼吸系统等的研究。鼠李糖乳杆菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin, LGG) 是目前研究较为广泛且具有临床应用潜力的益生菌之一,其较强的抗炎、抗氧化应激、调节菌群代谢和保护肠屏障等功能展现出了巨大的心血管保护潜力。本文就 LGG 在 CVD 中的研究进展作一综述。

1 LGG 的概述及优点

益生菌筛选的经典标准主要包括抵御胃肠道极端环境、稳定的胃肠道黏附特性、抑制病原菌、对机体产生多种益处等^[3,4]。其性能评价的关键在于能否抵御人体胃肠道极端环境并成功定植。LGG 是由 Gorbach 和 Goldin 于 1985 年从 1 名健康志愿者的粪便样本中分离出的 1 株革兰阳性乳杆菌^[4]。近 40 年来的研究表明 LGG 具有出色的耐受胃肠道极端环境以及稳定的胃肠道定植能力,且对沙门氏菌、大肠杆菌等多种病原菌的生长均有一定的抑制作用。这为 LGG 发挥其保护功能奠定了基础。

1.1 耐受胃肠道极端环境 耐受胃肠道强酸强碱环境并存活是筛选潜在益生菌的首要标准,也是益生菌能否进入机体起效的先决条件。LGG 能耐受

胃内强酸性环境以及小肠内胆汁的强碱性环境,在经过上消化道进入结肠的过程中存活并定植于胃肠道^[4]。有研究显示,在酸性条件下 LGG 依然能够产生 92 种效应蛋白,且酸性环境能够刺激 LGG 的菌毛特异性黏附基因 SpaC 和 SpaF 表达,提高 LGG 的黏蛋白结合能力从而促进 LGG 在肠道定植^[5-6]。

1.2 在胃肠道中定植 良好的胃肠道定植能力是益生菌与机体产生相互作用的前提。只有黏附于机体胃肠道,益生菌才能发挥调节机体免疫、稳定肠道屏障和调节代谢等一系列功能。LGG 是目前已知的唯一拥有黏液结合菌毛结构的益生菌,具有 Spa-CBA 和 Spa-DEF 两种菌毛编码基因簇^[7]。目前在 LGG 中仅观察到 Spa-CBA 菌毛结构,研究发现 SpaC 菌毛亚基是介导 LGG 黏附于人体肠道的关键角色^[8]。另有研究发现 LGG 强大的胃肠道黏附能力还得益于其自身结构如胞外多糖 (extracellular polysaccharide, EPS)、黏附蛋白 LGG-0186 和表层蛋白等,多个结构相互协作共同促进了 LGG 在人体胃肠道内的定植。体内研究表明,口服 LGG 7 d 后粪便样本中仍能检测出 LGG^[9],结肠黏膜活检显示 28 d 后人体肠道中仍然存在 LGG^[10]。

1.3 抑制病原菌 抗生素是抑制并杀灭病原菌的重要方法,然而抗生素的使用伴随着细菌耐药、机体肠道菌群失衡等诸多隐患。抑制有害菌生长是益生菌维持肠道菌群平衡的一种方式。目前的研究表明 LGG 对沙门氏菌、大肠杆菌、白色念珠菌等病原菌的生长具有良好的抑制作用^[11-13]。LGG 能够有效地抑制大肠杆菌生物膜的形成,促进大肠杆菌被机体清除^[14]。同时,LGG 通过维持肠道菌群稳态,调节肠道先天性免疫和产生乳酸来抵抗肠道沙门氏菌感染^[12,15-16]。此外,LGG 能够以阻断黏附和营养消耗的方式保护口腔免受白色念珠菌的感染^[13]。另外,目前已鉴定出 7 个 LGG 来源的抗菌活性多肽,均具

有对革兰阴性菌和阳性菌的杀菌活性^[17]。

2 LGG 在 CVD 中的潜在作用机制

2.1 抗炎 慢性炎症是 CVD 的重要诱发因素,抑制炎症相关信号通路、下调炎症介质是降低 CVD 发病率的有效措施。核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是细胞重要的转录因子,介导多种炎症因子如白介素-6 (interleukin 6, IL-6)、白介素-8 (interleukin 8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的产生。Li 等^[18]发现 LGG 来源的可溶性蛋白 HM0539 通过下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 通路来抑制远端 NF- κ B 激活。Tong 等^[19]发现 LGG 来源的膜外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 能够改善肠道炎症,这主要与其抑制 TLR4-NF- κ B 通路激活有关。Mao 等^[20]的研究表明 LGG 通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 通路减轻脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的炎症。此外,目前的研究表明 LGG 来源 EPS、表层蛋白均能抑制 NF- κ B、MAPK 等信号传递,同时下调炎症因子 TNF- α 、IL-6^[21]。LGG 来源的 EVs、HM0539、EPS、表层蛋白是其发挥抗炎功能的主要角色。

2.2 抗氧化应激 氧化应激过程是 CVD 发生发展的重要环节。氧化应激通过激活蛋白激酶 C、NF- κ B、肾素-血管紧张素-醛固酮系统等途径,诱导炎症、动脉粥样硬化、心肌纤维化等,最终引起严重的心功能障碍^[22]。机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与抗氧化剂、自由基清除剂的失衡是氧化应激产生的直接原因。有证据表明,LGG 来源的 EPS 能够有效地清除羟基、超氧阴离子等自由基,并通过 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1)/核因子红血球相关因子-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路减轻过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 诱导的猪肠道上皮细胞损伤^[23]。Walia 等^[24]发现 LGG 能够恢复二甲基胍处理后大鼠体内的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽等水平,从而激活抗氧化系统,抵御氧化应激。同时体外研究表明,LGG 能够降低 H₂O₂ 诱导的人结肠腺癌细胞中的氧化应激水平,并下调肿瘤坏死因子、早期生长应答因子 2 等氧化应激相关基因的表达,最终降低细胞内 ROS 水平^[25]。

2.3 保护肠道屏障 肠道菌群紊乱可引起肠道屏障受损导致肠道微生物易位,加速 CVD 进程^[26-27]。肠道黏液层是肠道屏障的重要组成部分,也是抵御病

原微生物的重要防线。黏蛋白-2 (mucin 2, MUC-2) 是生成肠道黏液层的关键。现有的研究表明 LGG 及其来源的可溶性蛋白 P40 能够促进肠道 MUC-2 的表达从而保护肠道屏障,防止肠道微生物易位^[28-29]。闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens 1, ZO-1) 对维持肠道细胞紧密连接,保持肠屏障完整具有重要的意义。Miyachi 等^[30]发现 LGG 通过上调 ZO-1 的表达减轻肿瘤坏死因子诱导的肠道上皮细胞损伤,保护屏障的完整性。促进黏蛋白及紧密连接蛋白的表达是 LGG 保护肠道屏障的主要机制。

2.4 调节肠道菌群 肠道菌群是宿主维生素合成、食物消化的主要角色,对宿主健康具有重要作用。肠道菌群失调即肠道微生物数量和种类的改变,通过诱导宿主炎症和代谢紊乱促进 CVD 的进展。LGG 可以通过增加有益菌,减少有害菌并调节失衡的肠道菌群,在维持健康的肠道环境的同时降低疾病风险。Chen 等^[31]对脓毒症小鼠补充 LGG 的研究发现,LGG 能够逆转脓毒症引起的菌群紊乱,抑制变形杆菌等条件致病菌的同时,上调对肠屏障有益的阿克曼式菌属。Ni 等^[32]的研究表明,结直肠癌前病变小鼠模型补充 LGG 可以抑制沃式嗜胆菌等炎症相关菌且上调肠道中罗氏菌属的数量。因此,LGG 可能通过调节动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等引起的肠道菌群失衡,减缓 CVD 的进展。

2.5 调节肠道菌群代谢物 通过调节菌群代谢物的生成影响宿主是肠道菌群-宿主相互作用的主要方式。大量的研究表明肠道菌群来源的氧化三甲胺 (trimethylamine-N-oxide, TMAO)、LPS、短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 等代谢物通过调节炎症等过程影响 CVD 进展。LGG 可能通过调节菌群代谢物的生成影响 CVD。

2.5.1 TMAO TMAO 是食物中的胆碱、左旋肉碱等经过肠道菌群代谢、肝脏转化等过程生成的小分子活性代谢物,是包括动脉粥样硬化在内多种 CVD 的启动因素。近年来,一系列的临床试验证实血清 TMAO 及其相关代谢物水平与 CVD 风险呈显著正相关 ($P < 0.05$)^[33]。目前的研究表明 TMAO 是急性冠脉综合征不良预后的独立预测因子,同时也是心力衰竭患者死亡的重要影响因素^[34-35]。补充益生菌调节肠道菌群是下调机体 TMAO 水平的潜在方法。然而临床试验表明干酪样乳杆菌、益生菌复合制剂对 TMAO 的生成均无显著影响 ($P > 0.05$)^[36-37]。Liu 等^[38]的研究发现,缺氧联合高盐饮食的大鼠模型中 TMAO 水平显著上升,而 LGG 的补充能下调该模

型中大鼠血浆 TMAO 水平, LGG 如何调节 TMAO 水平尚有待进一步研究。

2.5.2 LPS 肠道菌群紊乱引起 LPS 产生增加, LPS 通过 TLR4 直接作用于心肌成纤维细胞、巨噬细胞等引起下游炎症^[39]。LGG 通过调节肠道菌群减少 LPS 产生相关肠道微生物的数量。研究发现, 补充 LGG 能够逆转脓毒症小鼠肠道菌群失调, 同时减少脓毒症小鼠体内肠杆菌科、拟杆菌科以及丹毒杆菌科等与 LPS 产生密切相关的微生物群^[31,40]。

2.5.3 SCFAs SCFAs(包括甲酸、乙酸、丙酸和丁酸等)主要由肠道微生物发酵膳食纤维产生, 是肠道最为丰富的菌群代谢产物。补充 SCFAs 有助于改善高血压及其并发症, 抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的进展^[41]。Tyagi 等^[42]发现口服 LGG 后小鼠肠道内产丁酸的梭菌丰度上升, 肠道和血液丁酸水平显著升高。有研究发现添加 LGG 显著提高食物过敏婴儿肠道内产丁酸盐菌株丰度, 提高粪便中丁酸盐水平^[43]。Lin 等^[44]的研究也表明 LGG 通过提高拟杆菌门丰度和促丁酸产生基因的表达来促进丁酸产生。调节产 SCFAs 菌丰度、影响 SCFAs 合成的相关基因是 LGG 调节 SCFAs 产生的主要机制。

3 LGG 在 CVD 中的应用

3.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是心肌梗死、脑梗死等多种心脑血管疾病的病理学基础, 是引起心血管事件的关键因素。动脉粥样硬化的形成机制十分复杂, 主要涉及炎症、氧化应激等多个过程。Schoemaker 等^[45]通过对高脂饮食诱导的动脉粥样硬化小鼠模型补充益生菌配方(LGG、二十二碳烯酸、水解酪蛋白、花生四烯酸), 发现该配方能显著减轻肥胖小鼠体内白色脂肪炎症, 改善小鼠胰岛素抵抗, 降低血浆胆固醇、甘油三酯, 同时显著抑制小鼠动脉粥样硬化的进展。Chan 等^[46]发现对高脂饮食诱导的小鼠动脉粥样硬化模型补充 LGG 能够显著减小其主动脉窦和主动脉弓的动脉粥样硬化斑块, 同时下调血浆中动脉粥样硬化危险因子如胆固醇、可溶性 E-选择素和内毒素等。

3.2 心肌梗死 急性心肌梗死是以心肌细胞缺血缺氧死亡为特征的严重心血管急症。减轻缺血缺氧对心肌细胞的影响, 改善心肌梗死后心力衰竭等并发症, 对降低心肌梗死的病死率有重要意义。热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP70)在保护心脏免受各种损伤方面发挥关键作用。Zhao 等^[47]的研究表明 LGG 来源的可溶性蛋白 P75 通过结合 HSP70 羧基末端反应蛋白, 阻止其对 HSP70 的抑制作用, 进而确

保 HSP70 发挥心肌细胞保护作用, 最终缓解缺血/缺氧诱导的心肌梗死, 预防心脏细胞损伤。Xu 等^[48]的研究表明 LGG 及 LGG 培养上清液均能够通过抗氧化应激途径保护缺氧诱导的心肌重塑并降低心肌炎症, 进而发挥心脏保护作用。LGG 对心肌梗死的保护机制还需进一步研究。

3.3 高脂血症 高脂血症是机体脂质代谢紊乱引起的病理性状态。高脂血症能够促进动脉粥样硬化的发生、发展, 是 CVD 的传统危险因素。LGG 通过影响胆固醇合成及排泄来维持机体血脂稳态, 降低 CVD 风险。Kim 等^[49]通过对高脂饮食喂养的小鼠补充 LGG 发现, LGG 能够调节胆固醇合成和外排基因的表达, 同时上调肝脏胆固醇 7 α -羟化酶, 促进胆固醇向胆汁酸转化。Kumar 等^[50]的研究表明, LGG 或 LGG 联合芦荟凝胶可显著降低高胆固醇血症小鼠的血液总胆固醇和低密度脂蛋白水平, 同时 LGG 联合芦荟凝胶还能提高高胆固醇血症小鼠的血液高密度脂蛋白水平。另外, Zhang 等^[51]发现 LGG 来源 EPS 能够显著降低高脂饮食诱导的小鼠体内甘油三酯水平, 改善脂质代谢紊乱。

3.4 高血压 高血压是以血压升高为特点, 受多因素影响的心血管综合征, 是心脑血管疾病最重要的危险因素。尽管关于高血压的发生机制在不断更新, 目前仍有 90% 的高血压发生机制无法阐明。近年来的研究表明, TMAO 水平与高血压的发生风险呈正相关, TMAO 通过调节脂质代谢、糖代谢和炎症途径影响高血压的发生^[52]。Liu 等^[38]采用高盐饮食联合慢性间歇性缺氧的方法诱导大鼠高血压模型, 发现高盐 + 间歇性缺氧环境通过增加血液 TMAO 水平、释放干扰素- γ 、转化生长因子- β 来增加高血压严重程度, LGG 通过降低血液 TMAO 水平、调节辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 的比例、抑制胞外调节蛋白激酶 1/2、蛋白激酶 B 的磷酸化来预防高血压的恶化。

3.5 肥胖 肥胖是心力衰竭、心房颤动、动脉粥样硬化等 CVD 的高危因素, 健康人群维持适当体重可降低 CVD 发生风险^[53]。LGG 通过自身 EPS 或刺激机体脂联素分泌发挥抗肥胖作用。Zhang 等^[51]研究表明 LGG 来源的 EPS 能够显著抑制小鼠体内 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)介导的脂肪生成, 敲除 TLR2 后 EPS 对脂肪生成的抑制作用消失。脂联素是一种主要由白色脂肪分泌的脂肪因子, 能够促进脂肪酸氧化。Kim 等^[54]的研究表明 LGG 能够刺激小鼠脂联素分泌进而激活腺苷酸活化蛋白激酶, 加速葡萄糖摄取和脂肪酸氧化, 减轻高脂饮食诱

导的小鼠体重增加。

3.6 糖尿病 糖尿病患者长期高血糖状态可能导致脂质蛋白质结构和功能改变,增强机体氧化应激,进而增加 CVD 发生风险^[55]。一项随机研究表明 LGG 可改善糖尿病患者的血糖,维持机体血糖以及糖化血红蛋白的水平^[56]。Wang 等^[57]的研究表明口服 LGG 可降低糖尿病小鼠模型空腹及餐后血糖水平,提高糖耐量,防止胰腺损伤。Park 等^[58]发现 LGG 的补充显著提高了糖尿病小鼠的糖耐量,LGG 的抗糖尿病效应与其缓解内质网应激以及抑制巨噬细胞活化相关。此外,Park 等^[59]发现 LGG 的补充能够显著逆转高脂饮食喂养小鼠体内的胰岛素抵抗。LGG 主要通过降低血糖,提高糖耐量和减轻胰岛素抵抗在糖尿病中发挥心血管保护作用。

4 LGG 的有效性和安全性争议

目前,关于 LGG 的有效性和安全性存在争议,多项高质量研究的结果之间相互矛盾。既往的研究表明 LGG 的补充能够显著缩短急性胃肠炎患者腹泻持续时间以及住院时间,同时能够降低中重度疾病的发病率^[60-61]。然而,近期一项大型前瞻性试验表明,补充 LGG 未能对急性胃肠炎儿童带来任何额外益处^[62]。新近的研究对 LGG 能否预防呼吸机相关肺炎提出了质疑。既往的研究表明益生菌可降低 25%~30% 的呼吸机相关肺炎感染风险^[63-64]。一项多中心随机对照试验表明 LGG 对呼吸机相关肺炎的发生率并无显著影响^[65]。LGG 在特定疾病环境中的有效性尚需更多研究来证实。LGG 的安全性近年来备受关注。有学者认为益生菌虽被定义为能使机体获益的活体微生物,但其作为微生物具有的机会性感染特性不容忽视。菌血症是目前益生菌干预最常见的不良事件,血液病原菌分离表明 LGG 占比最多^[66]。有证据表明接受 LGG 治疗的重症患者菌血症的发生率显著高于不接受 LGG 治疗的重症患者,LGG 能够直接导致菌血症并在患者体内适应性进化^[67]。同时在炎症性肠病、主动脉瓣膜置换术后的患者中均出现 LGG 引起菌血症的病例报道^[68-69]。LGG 菌血症发生率高的原因还需要进一步研究。此外,目前关于 LGG 的安全性争论还出现在癌症的免疫治疗领域。Si 等^[70]对大肠癌和黑色素瘤小鼠模型补充 LGG,结果发现 LGG 能够通过增加肿瘤中的树突状细胞和 T 细胞数量来增强 PD-1 免疫治疗的抗肿瘤效果。然而,近期 Spencer 等^[71]发现口服 LGG 的黑色素瘤小鼠模型体内肿瘤明显增大,且小鼠肿瘤中干扰素- γ 阳性 CD8⁺ T 细胞的浸润率显著下降,

推测不适当补充益生菌可能导致癌症患者免疫功能受损。LGG 能否增强癌症免疫治疗效果尚存疑。近年来,越来越多的证据表明在器官衰竭、免疫功能低下、使用免疫抑制剂、肠道屏障机制障碍的患者中需谨慎使用益生菌^[72]。目前,虽然 LGG 在特殊人群中的不良作用已被广泛报道,但其能对机体产生多种益处不容置疑。在特殊人群中应当谨慎使用 LGG。LGG 在特定疾病中的有效性和安全性还需要大量研究进一步验证。

5 结语

肠道菌群是未来 CVD 治疗的潜在有效靶点。LGG 因自身优越的抗炎、抗氧化应激等特性成为了靶向肠道预防和治疗 CVD 的重要候选菌株。然而,目前针对 LGG 与 CVD 的研究较少且大多停留在动物实验阶段,尚无基于人群的大型临床试验证实。另外,目前 LGG 安全性争议还在持续,LGG 对 CVD 的有效性和安全性还需要大型临床试验进一步验证。目前的研究表明,LGG 来源的 EVs、P40、P75、HM0539、EPS、表层蛋白等在 LGG 的疾病保护作用中扮演着重要角色,但这些物质通过何种机制发挥疾病的保护作用尚不够明确。在明确 LGG 的心血管保护作用的同时,确定 LGG 产生心血管保护作用的关键成分并揭示其作用机制是未来研究的关键,同时对避免 LGG 治疗相关不良反应(如菌血症)也有重要的意义。此外,进一步研究 LGG 发挥心血管保护作用的最佳剂量、使用时间和产生的副作用等对未来指导 LGG 临床应用至关重要。完整的益生菌安全性评价体系、严格的益生菌治疗指南、明确的益生菌作用机制和客观的益生菌不良反应的描述是未来 LGG 在临床广泛应用前必须满足的条件。

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020,141(9):e139-e596.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. *中国循环杂志*,2020,35(9):833-854.
- [3] Tuomola E, Crittenden R, Playne M, et al. Quality assurance criteria for probiotic bacteria[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001,73(2 Suppl):393S-398S.
- [4] Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: bacteriology and clinical applications[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2005,34(3):483-498, ix.
- [5] Bang M, Yong CC, Ko HJ, et al. Transcriptional response and enhanced intestinal adhesion ability of Lactobacillus rhamnosus GG after acid stress[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2018,28(10):1604-1613.
- [6] Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: a review[J].

- J Clin Gastroenterol, 2019,53 Suppl 1:S1 – S41.
- [7] Reunanen J, von Ossowski I, Hendrickx AP, et al. Characterization of the SpaCBA pilus fibers in the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012,78(7):2337 – 2344.
- [8] Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(40):17193 – 17198.
- [9] Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, et al. Survival of *Lactobacillus* species(strain GG) in human gastrointestinal tract[J]. *Dig Dis Sci*, 1992,37(1):121 – 128.
- [10] Alander M, Satokari R, Korpela R, et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1999,65(1):351 – 354.
- [11] Moens F, Duysburgh C, van den Abbeele P, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* boulardii exert synergistic antipathogenic activity in vitro against enterotoxigenic *Escherichia coli*[J]. *Benef Microbes*, 2019,10(8):923 – 935.
- [12] Zhang W, Wu Q, Zhu Y, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG induces alterations in ileal microbiota with associated CD3⁻CD19⁻T-bet⁺IFN γ ^{+/-} cell subset homeostasis in pigs challenged with *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:[J]. *Front Microbiol*, 2019,10:977.
- [13] Mailänder-Sánchez D, Braunsdorf C, Grumaz C, et al. Antifungal defense of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG is mediated by blocking adhesion and nutrient depletion[J]. *PLoS One*, 2017,12(10):e0184438.
- [14] Song H, Zhang J, Qu J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG microcapsules inhibit *Escherichia coli* biofilm formation in coculture[J]. *Biotechnol Lett*, 2019,41(8-9):1007 – 1014.
- [15] Liu J, Gu Z, Song F, et al. *Lactobacillus plantarum* ZS2058 and *Lactobacillus rhamnosus* GG use different mechanisms to prevent *Salmonella* infection in vivo[J]. *Front Microbiol*, 2019,10:299.
- [16] De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, et al. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006,259(1):89 – 96.
- [17] Lu R, Fasano S, Madayiputhiya N, et al. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from *Lactobacillus* GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009,49(1):23 – 30.
- [18] Li Y, Yang S, Lun J, et al. Inhibitory effects of the *Lactobacillus rhamnosus* GG effector protein HM0539 on inflammatory response through the TLR4/MyD88/NF- κ B axis[J]. *Front Immunol*, 2020,11:551449.
- [19] Tong L, Zhang X, Hao H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG derived extracellular vesicles modulate gut microbiota and attenuate inflammatory in DSS-induced colitis mice[J]. *Nutrients*, 2021,13(10):3319.
- [20] Mao J, Qi S, Cui Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation and barrier dysfunction by regulating MAPK/NF- κ B signaling and modulating metabolome in the piglet intestine[J]. *J Nutr*, 2020,150(5):1313 – 1323.
- [21] Gao K, Wang C, Liu L, et al. Immunomodulation and signaling mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* GG and its components on porcine intestinal epithelial cells stimulated by lipopolysaccharide[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017,50(5):700 – 713.
- [22] 练淑平, 张耀, 王振花. 氧化应激在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2019,25(10):2029 – 2033.
- [23] Li J, Li Q, Gao N, et al. Exopolysaccharides produced by *Lactobacillus rhamnosus* GG alleviate hydrogen peroxide-induced intestinal oxidative damage and apoptosis through the Keap1/Nrf2 and Bax/Bcl-2 pathways in vitro[J]. *Food Funct*, 2021,12(20):9632 – 9641.
- [24] Walia S, Kamal R, Dhawan DK, et al. Chemoprevention by probiotics during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats[J]. *Dig Dis Sci*, 2018,63(4):900 – 909.
- [25] Hou Y, Li X, Liu X, et al. Transcriptomic responses of Caco-2 cells to *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus plantarum* J26 against oxidative stress[J]. *J Dairy Sci*, 2019,102(9):7684 – 7696.
- [26] Zhou X, Li J, Guo J, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Microbiome*, 2018,6(1):66.
- [27] 黄晓春, 秦丽娟, 莫秋玉. 益生菌治疗难治性原发免疫性血小板减少症的疗效及对肠道菌群变化的影响[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(1):69 – 73.
- [28] Mattar AF, Teitelbaum DH, Drongowski RA, et al. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model[J]. *Pediatr Surg Int*, 2002,18(7):586 – 590.
- [29] Wang L, Cao H, Liu L, et al. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein[J]. *J Biol Chem*, 2014,289(29):20234 – 20244.
- [30] Miyauchi E, Morita H, Tanabe S. *Lactobacillus rhamnosus* alleviates intestinal barrier dysfunction in part by increasing expression of zonula occludens-1 and myosin light-chain kinase in vivo[J]. *J Dairy Sci*, 2009,92(6):2400 – 2408.
- [31] Chen L, Li H, Chen Y, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces mortality of septic mice by modulating gut microbiota composition and metabolic profiles[J]. *Nutrition*, 2020,78:110863.
- [32] Ni Y, Wong VH, Tai WC, et al. A metagenomic study of the preventive effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on intestinal polyp formation in Apc^{Min/+} mice[J]. *J Appl Microbiol*, 2017,122(3):770 – 784.
- [33] Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019,23(4):2343 – 2350.
- [34] Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors[J]. *Eur Heart J*, 2017,38(11):814 – 824.
- [35] Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure[J]. *Heart*, 2016,102(11):841 – 848.

- [36] Tripolt NJ, Leber B, Triebel A, et al. Effect of *Lactobacillus casei* Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome; an open-label, randomized study[J]. *Atherosclerosis*, 2015,242(1):141–144.
- [37] Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015,23(12):2357–2363.
- [38] Liu J, Li T, Wu H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4⁺ T cell induced-type I inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019,112:108580.
- [39] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008,42(2):145–151.
- [40] Chen L, Li H, Li J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment improves intestinal permeability and modulates microbiota dysbiosis in an experimental model of sepsis[J]. *Int J Mol Med*, 2019,43(3):1139–1148.
- [41] 赵鹏,刘新新,田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021,29(12):1094–1098.
- [42] Tyagi AM, Yu M, Darby TM, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression[J]. *Immunity*, 2018,49(6):1116–1131. e7.
- [43] Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J]. *ISME J*, 2016,10(3):742–750.
- [44] Lin R, Sun Y, Mu P, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation modulates the gut microbiota to promote butyrate production, protecting against deoxynivalenol exposure in nude mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020,175:113868.
- [45] Schoemaker MH, Kleemann R, Morrison MC, et al. A casein hydrolysate based formulation attenuates obesity and associated non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis in LDLr^{-/-}. Leiden mice[J]. *PLoS One*, 2017,12(7):e0180648.
- [46] Chan YK, Brar MS, Kirjavainen PV, et al. High fat diet induced atherosclerosis is accompanied with low colonic bacterial diversity and altered abundances that correlates with plaque size, plasma A-FABP and cholesterol; a pilot study of high fat diet and its intervention with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) or telmisartan in ApoE^{-/-} mice[J]. *BMC Microbiol*, 2016,16(1):264.
- [47] Zhao B, Sun G, Feng G, et al. Carboxy terminus of heat shock protein(HSP) 70-interacting protein(CHIP) inhibits HSP70 in the heart [J]. *J Physiol Biochem*, 2012,68(4):485–491.
- [48] Xu H, Wang J, Cai J, et al. Protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and its supernatant against myocardial dysfunction in obese mice exposed to intermittent hypoxia is associated with the activation of Nrf2 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2019,15(11):2471–2483.
- [49] Kim B, Park KY, Ji Y, et al. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016,473(2):530–536.
- [50] Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats[J]. *Nutrition*, 2013,29(3):574–579.
- [51] Zhang Z, Zhou Z, Li Y, et al. Isolated exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* GG alleviated adipogenesis mediated by TLR2 in mice[J]. *Sci Rep*, 2016,6:36083.
- [52] Zhang WQ, Wang YJ, Zhang A, et al. TMA/TMAO in hypertension: novel horizons and potential therapies[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021,14(6):1117–1124.
- [53] 郭雨阳,曾庆春. 积极管理肥胖,降低心血管疾病风险[J]. *中国全科医学*, 2022,25(6):643–650.
- [54] Kim SW, Park KY, Kim B, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013,431(2):258–263.
- [55] 冯静,滕振杰,陈树春,等. 肠道菌群在二甲双胍降糖机制中的作用研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2019,39(11):2822–2825.
- [56] Sanborn VE, Azcarate-Peril MA, Gunstad J. *Lactobacillus rhamnosus* GG and HbA1c in middle age and older adults without type 2 diabetes mellitus; a preliminary randomized study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020,14(5):907–909.
- [57] Wang G, Si Q, Yang S, et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners[J]. *Food Funct*, 2020,11(7):5898–5914.
- [58] Park KY, Kim B, Hyun CK. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves glucose tolerance through alleviating ER stress and suppressing macrophage activation in db/db mice[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015,56(3):240–246.
- [59] Park KY, Kim B, Hyun CK. *Lactobacillus rhamnosus* GG reverses insulin resistance but does not block its onset in diet-induced obese mice[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015,25(5):753–757.
- [60] Freedman SB, Finkelstein Y, Pang XL, et al. Pathogen-specific effects of probiotics in children with acute gastroenteritis seeking emergency care; a randomized trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- [61] Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, et al. Systematic review with meta-analysis; *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019,49(11):1376–1384.
- [62] Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(21):2015–2026.
- [63] Manzanares W, Wischmeyer PE. Erratum to: probiotic and symbiotic therapy in critical illness; a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2017,21(1):42.
- [64] Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients; an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *J Intensive Care*, 2020,8:81.
- [65] Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021,326(11):1024–1033.
- [66] Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical

practice: what are the risks? [J]. Am J Clin Nutr, 2006,83(6): 1256-1264.

[67] Yelin I, Flett KB, Merakou C, et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients[J]. Nat Med, 2019,25(11):1728-1732.

[68] Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, et al. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2013,47(5):437-439.

[69] Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiothoracic patient—is the time right to revise probiotic safety guidelines? [J]. Clin Microbiol Infect, 2011,17(10):1589-1592.

[70] Si W, Liang H, Bugno J, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induces

cGAS/STING-dependent type I interferon and improves response to immune checkpoint blockade[J]. Gut, 2022,71(3):521-533.

[71] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response[J]. Science, 2021,374(6575):1632-1640.

[72] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease[J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(200):1-645.

[收稿日期 2022-02-26][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

韦金涛,李泽桦,区彩文. 鼠李糖乳杆菌 GG 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):368-375.

《中国临床新医学》杂志

基金项目论文和博士及硕士研究生毕业论文征稿启事

本刊重点诚征国家级、省部级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行优先发表和奖励:

1 对国家级、省部级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文实行优先发表。

2 对重点基金项目论文(作者须提供项目合同书复印件)实行以下奖励:

(1) 国家级基金项目论著性论文每篇奖励 2000 元。

(2) 省、部级基金项目论著性论文每篇奖励 1000 元。

3 投稿要求和注意事项

(1) 投稿请直接登录本刊官网 www.zglcxyzz.com 首页,点击“作者在线投稿”栏,按要求填写有关内容和项目后直接进行投稿或通过邮箱 zglcxyzz@163.com 进行投稿。

(2) 论文每篇要求在 6000 字左右(不包括参考文献),并附中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、科室英文名称、英文摘要和关键词。稿件所附照片一律要求使用原始照片。

(3) 来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4) 来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称、科室名称);作者简介(包括姓名、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和 E-mail)。

(5) 来稿须附单位推荐证明(明确注明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”);基金项目论文须同时附项目合同书复印件,以快递形式邮寄至广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。邮政编码:530021。E-mail:zglcxyzz@163.com。电话:0771-2186013。